

10/018398

3 Rec'd PCT/PTO 12 DEC 2001

PATENT

Attorney Docket No.: 740-X01-003

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Udo GROSS *et al.*

Serial No.: New Patent Application; National Stage of PCT No. PCT/EP00/03817

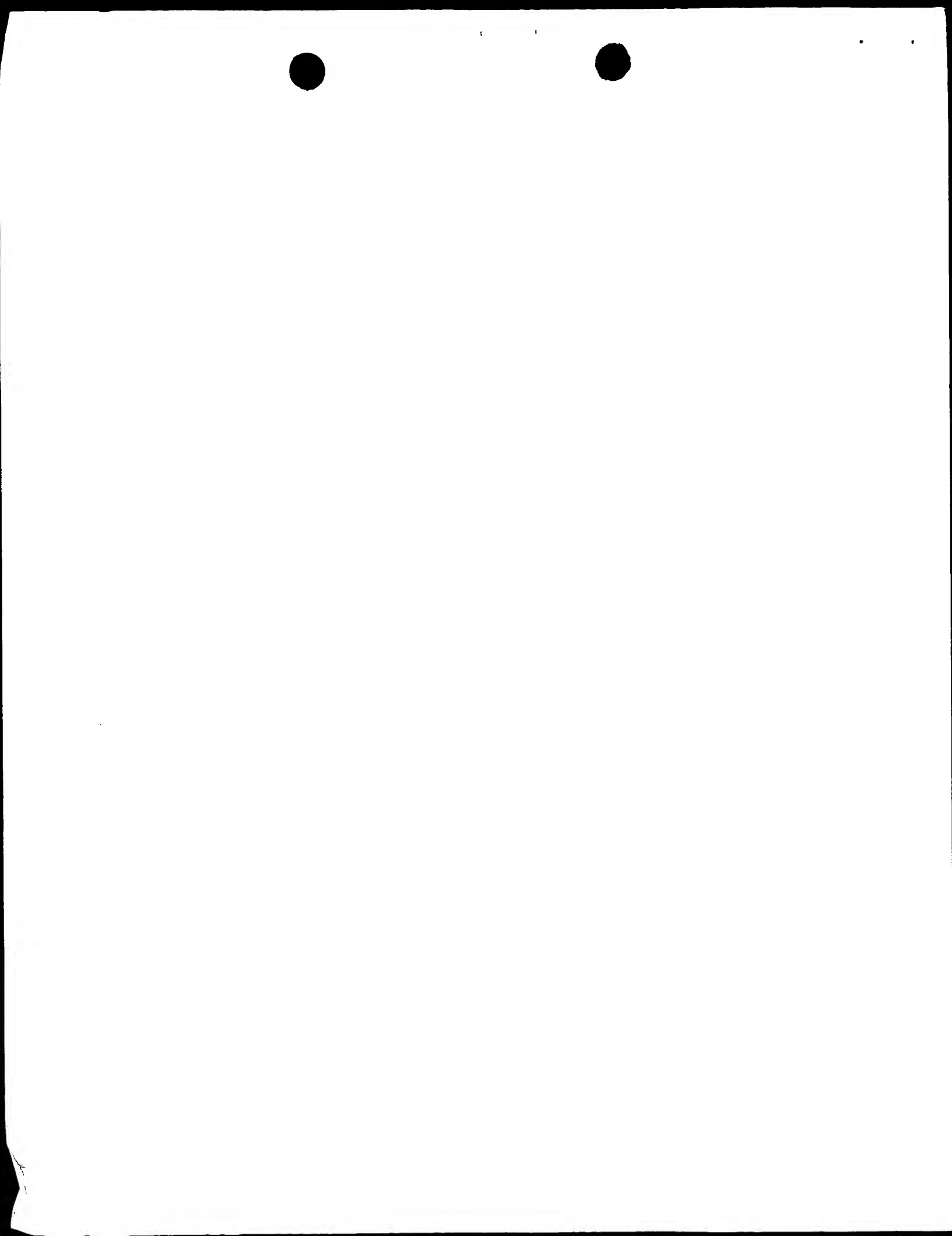
Group Art Unit:

Filed: December 12 2001

Examiner:

For/Title: UTILIZATION OF A HIGHLY FLUORINATED OLIGOMERIC ALKANE IN
OPHTHALMOLOGY (AS AMENDED)

**TRANSLATION OF AS-FILED PCT APPLICATION
AND ANNEX TO IPER**



International Patent No. WO 00/76491 A1

Job No.: 2407-86023

Ref: 740-X01-003 & -004

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Company
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

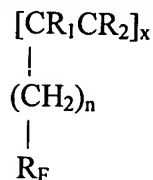
Changes made in patent:

Page 6: $C_6F_{13}CH_2CH_2)_3$ changed to $C_6F_{13}CHCH_2)_3$

Page 7: $[CF_3CF_2CF_2C(CF_3)_2CH_2CH_2CH_2)_3$ changed to $[CF_3CF_2CF_2C(CF_3)CH_2CHCH_2)_3$

Page 8-9: Claim 1 changed to

1. Utilization of at least one highly fluorinated alkan of the general formula



where

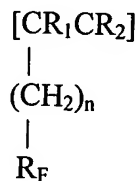
R_F is a linear or branched perfluorinated alkyl chain C_2F_5 to $C_{12}F_{23}$,

R_1 and R_2 are independently selected from the group H, CH_3 , C_2H_5 and C_3H_7 ,

n is selected from the numbers 0, 1 and 2, and

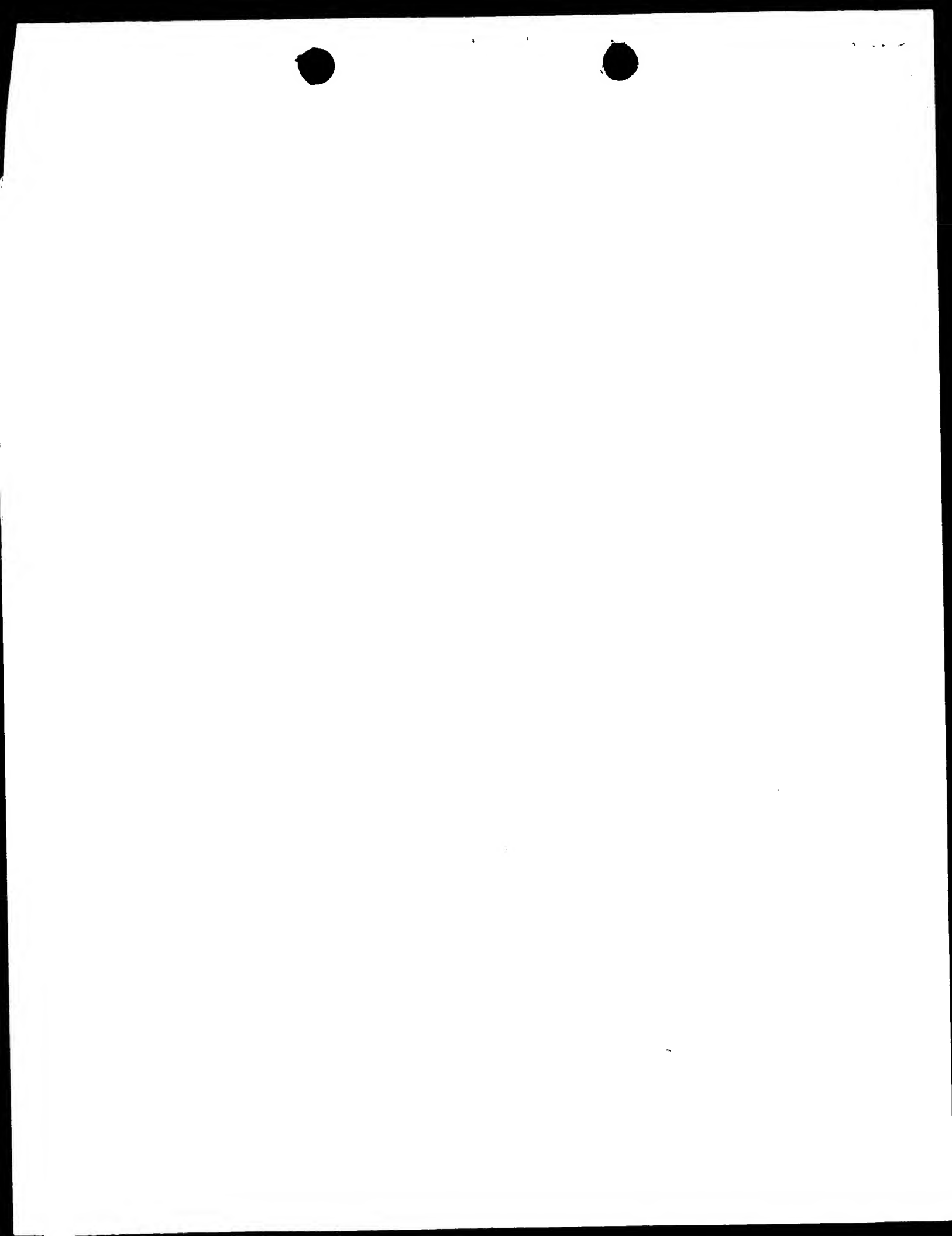
x is a number between 2 and 6,

where a compound of the formula



with the said meanings and with a molecular weight of at least 750 was reacted with a radical initiator to a degree of oligomerization of 2 to 6 to produce the highly fluorinated oligomeric alkane, as a treatment agent in an ophthalmology or pharmacological preparations for ophthalmology.

Claims 2-7 not changed.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 26 SEP 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2738ravo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03817	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/025		
Anmelder PHARM PUR GMBH		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 09/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 24.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Markopoulos, E Tel. Nr. +49 89 2399 8658 



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03817

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-5	ursprüngliche Fassung	
6,7	mit Telefax vom	14/08/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-7	mit Telefax vom	14/08/2001
-----	-----------------	------------

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03817

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

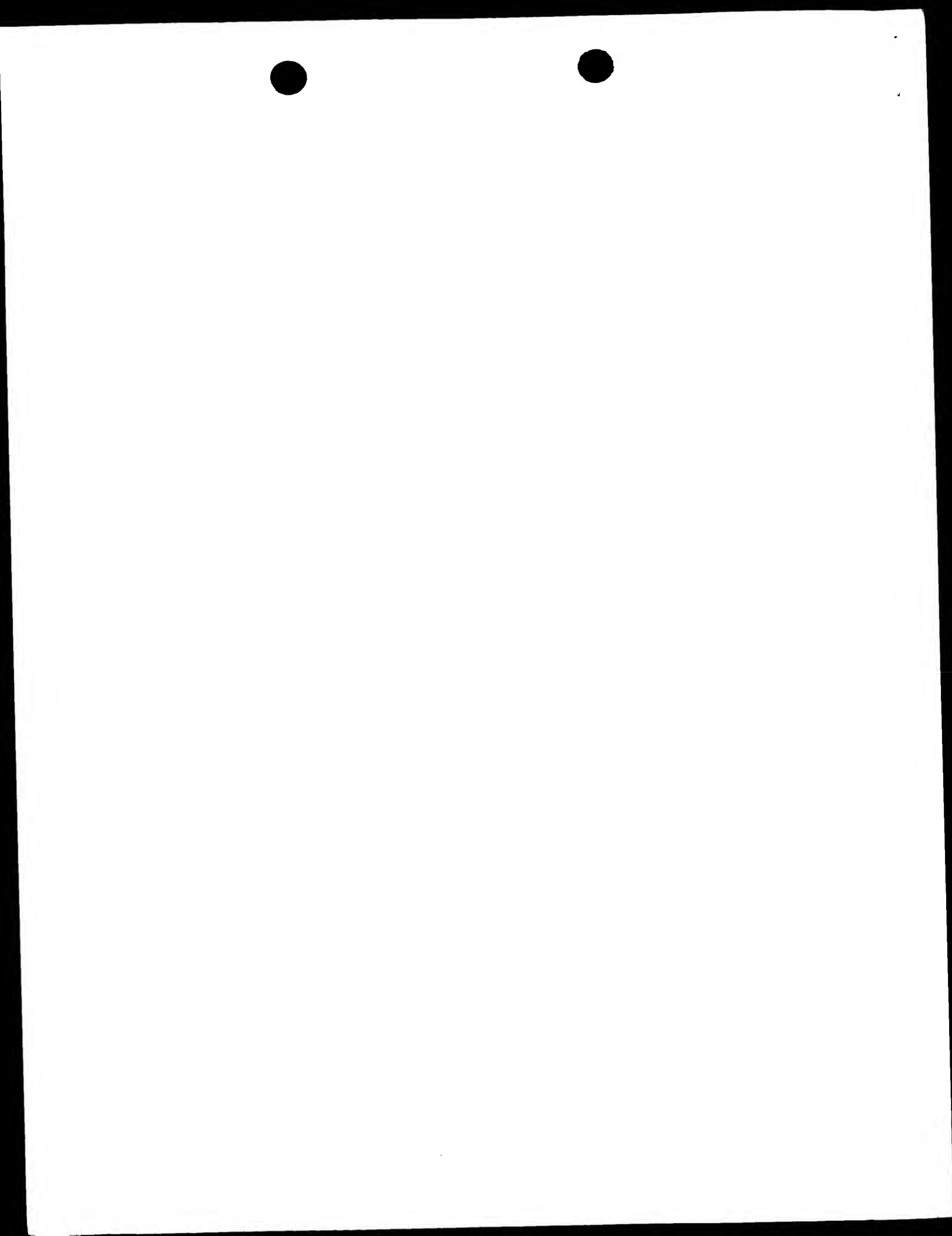
1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 1-7 in Bezug auf gewerbliche Anwendbarkeit.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-7 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben):*
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben):*
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03817

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-7
	Nein: Ansprüche	-
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-7
	Nein: Ansprüche	-
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	-
	Nein: Ansprüche	-

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

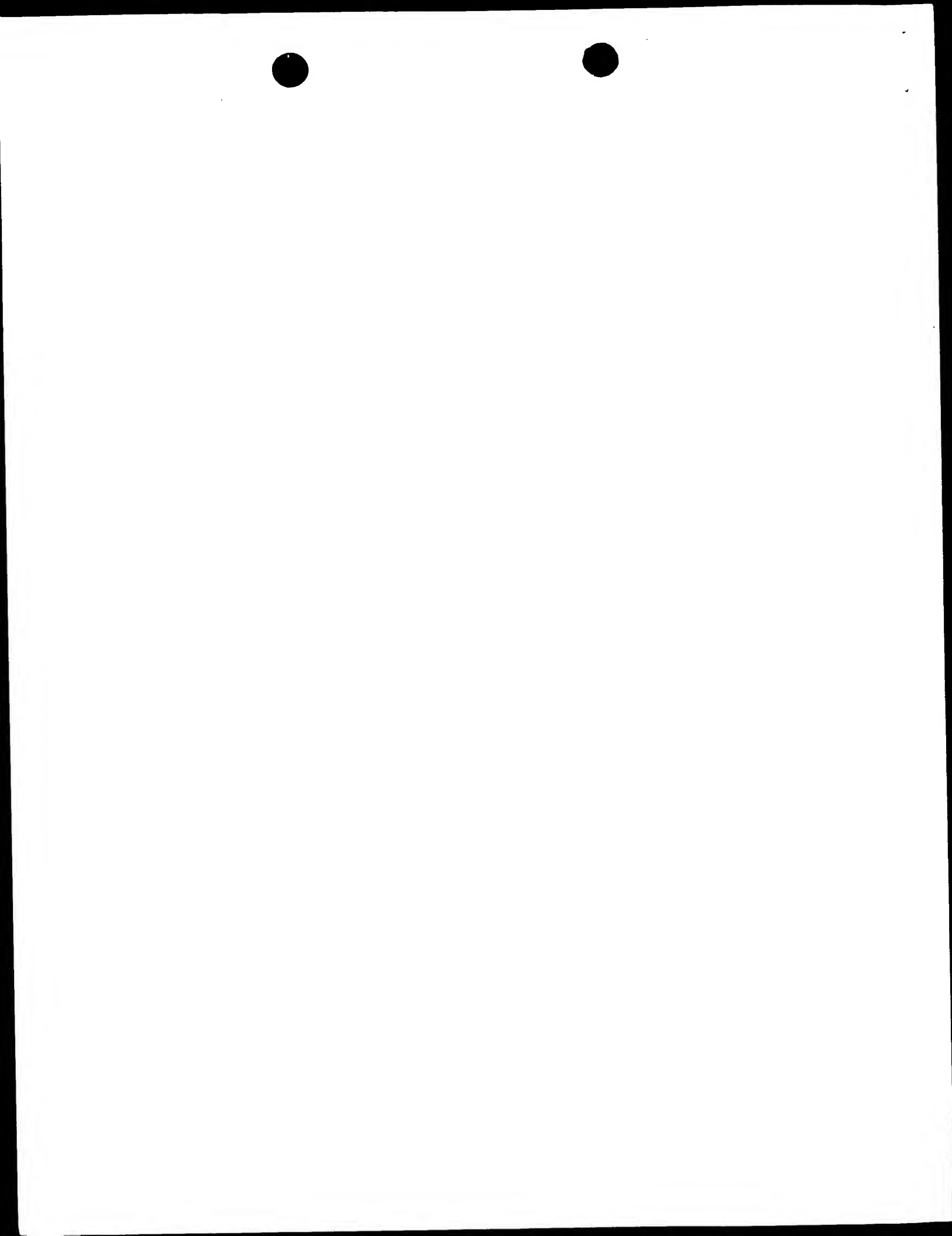
und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt



Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Die mit Schreiben vom 14.8.2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderungen: Die allgemeine Formel wurde abgeändert, sodaß sich x nicht mehr auf die ganze Formel sondern nur auf den letzten Teil bezieht.

Somit wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht ohne Berücksichtigung der Änderungen erstellt und der ursprünglich eingereichte Anspruch 1 und Seiten 6 und 7 der ursprünglich eingereichten Beschreibung für die Erstellung des Gutachtens berücksichtigt.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 1-7 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: SANTORO, E. ET AL: 'Mass spectra of some partially fluorinated aliphatic compounds' ORG. MASS SPECTROM. (1973), 7(2), 123-31 , 1973, XP002150832
- D2: EP-A-0 877 010 (PHARMPUR GMBH) 11. November 1998 (1998-11-11)
- D3: DE 195 36 504 A (MEINERT H PROF DR) 3. April 1997 (1997-04-03)
- D4: EP-A-0 563 446 (PHARMPUR GMBH) 6. Oktober 1993 (1993-10-06)



2. Da in keinem der angeführten Dokumente die Verwendung der beanspruchten fluorinierten oligomeren Verbindungen laut Formel in der Ophthalmologie offenbart wird, wobei sich die Prüfung auf oligomerische, partiell fluorinierte Alkanstrukturen mit folgendem Grundgerüst richtet: (Fluoroalkan) - (Alkan) - (Fluoroalkan)_x - (Alkan) wobei $x \geq 1$ (aufgrund der unklaren Definition der beanspruchten Substanzen; siehe auch Punkt VIII), scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-7 neu zu sein (Art. 33(2) PCT).

3. Die Dokumente D2-D4, die als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden, offenbaren (vgl. Ansprüche) partiell fluorinierte Alkylkomponenten zur Anwendung in der Ophthalmologie wie in der vorliegenden Anmeldung, beispielsweise als Bestandteile eines flüssigen Implantats oder als Glaskörpersubstitut oder postoperative Netzhauttamponade, von denen sich der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, daß diese Verbindungen keine Oligomere sind, sondern nur einen fluorinierten Teil verbunden mit einem nicht-fluorinierten Teil aufweisen. D3 erwähnt zusätzlich noch sogenannte Triblockalkane, bei denen ein zweiter fluorinierter Teil hinzukommt, und zwar: $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$.

In diesem Fall unterscheiden sich die beanspruchten Verbindungen lediglich durch einen zusätzlichen nicht-fluorinierten Teil.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, eine Alternative zu den Substanzen aus D2-D4 für den Langzeiteinsatz in der Ophthalmologie zu finden, wobei die gesuchten Substanzen eine relativ geringe Dichte, aber auch eine geringe Gewebepenetration bei gleichzeitig noch ausreichender Lösefähigkeit aufweisen sollten.

Bekannt ist von den Perfluorverbindungen (welche durchweg fluoriniert sind), daß Nebenwirkungen bei solchen Anwendungen auftreten, daher wurden in D2-D4 teilfluorinierte Substanzen vorgeschlagen, die zwar deutlich geringere Dichten aufweisen, trotzdem aber zu Veränderungen an der Netzhaut führen.

Nachdem aus dem vorliegenden Stand der Technik nicht ersichtlich ist, daß mit dem Merkmal "Oligomer" eine geringere Gewebepenetration verbunden ist, welche Gewebepenetration gemeinsam mit einer hohen Dichte für die gewebeschädigenden Eigenschaften der bekannten Substanzen verantwortlich ist, wäre es für den Fachmann nicht offensichtlich, solche Substanzen für den Einsatz in der Ophthalmologie zu



verwenden, somit scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-7 als erfinderisch betrachtet werden zu können (Art. 33(3) PCT).

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-7 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
DE 198 61 012 A	30. September 1999	18. März 1998	-

Zu Punkt VIII

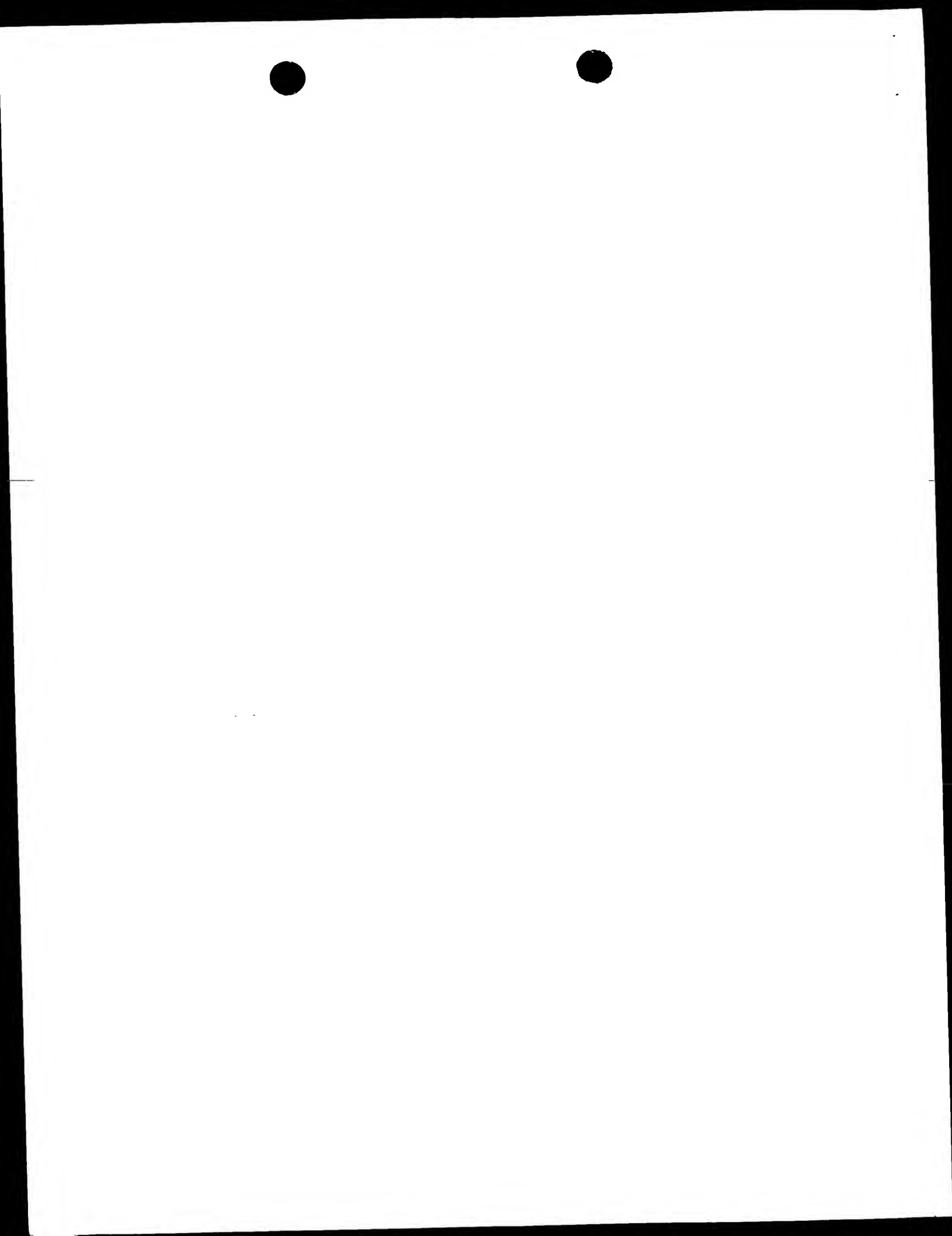
Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1. Der Anspruch 1 ist nicht klar und erfüllt die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. Die folgenden funktionellen Angaben ermöglichen es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannten Funktionen durchzuführen: Einerseits ist die Formel an beiden Seiten "offen" und weist somit kein Endglied auf, andererseits ist durch die Angabe von R_F eine weitere Bindungsmöglichkeit ausgeschlossen (zB. bei C_2F_5 ist das endständige Kohlenstoffatom mit 3 Fluoratomen schon voll belegt).

Desweiteren sind die Substanzen aus den Beispielen nicht korrekt angegeben, da auch hier das endständige fluorinierte Kohlenstoffatom jedes Teilstücks keine freie Bindungsstelle besitzt.

Diese Bemerkung könnte allerdings aus dem Weg geräumt werden, wenn nachgewiesen werden kann, daß die gewählte Schreibweise der offenbarten Formel im Fachgebiet als anerkannt gilt.

2. Zusätzlich entsteht Unklarheit bezüglich R_F in Anspruch 1, da in der angegebenen Alkylkette $C_{12}F_{23}$ offensichtlich 2 Stellen unbesetzt sind (vergleiche C_2F_5).



Die Herstellung und Reinigung der beschriebenen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise. Beispielsweise werden diese wie in der DE 41 39 765 beschrieben hergestellt oder durch Reaktion eines verzweigten, perfluorierten Olefins mit Kalium- oder Cäsiumfluorid in einem aprotischen Lösungsmittel mit einem Alkenylhalogenid und Oligomerisierung mit einem Radikalinitiator in einem unpolaren Lösungsmittel erhalten. Die Reinigung erfolgt beispielsweise durch extraktive und säulenchromatographische Verfahren.

Einige Ausführungsbeispiele für ein hochfluoriertes Oligomer werden im folgenden näher beschrieben.

Beispiel 1

Das hochfluorierte Oligomer ($C_6F_{13}CH_2CH_2$)₃ wird, in Fluorcarbonen gelöst, über eine Al_2O_3 -Chromatographiesäule gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden im Vakuum letzte Spuren flüchtiger Verunreinigungen entfernt. Das hochfluorierte Trimer ist nach Untersuchungen durch Kernspinresonanz, Infrarot- und Massenspektroskopie eine einheitliche und hochreine Substanz mit einem Molekulargewicht von 1055. Die Beladung mit einem Wirkstoff erfolgt schonend über ein nicht mit dem Trimer mischbares Lösungsmittel nach Verteilung bis zur Sättigungskonzentration. β -Carotin als Wirkstoff färbt dabei das Oligomer schwach an. Bei 121° C wird im Autoklaven sterilisiert, ohne daß die physikalischen oder chemischen Eigenschaften der Substanz sich ändern. Die kernmagnetischen Daten dieser Substanz lauten wie folgt:

1H -NMR: CH_3 : 0,95ppm; $-CH-CF_2-$: 2,02ppm; CH_2 : 1,64ppm

^{19}F -NMR: CF_3 : -82,8ppm; $-CH-CF_2-$: -116,2ppm; $4CF_2$: -123,2ppm, -124,3ppm, -124,8ppm, -127,7ppm

^{13}C -NMR: CH_3/CH_2 : 25-35ppm
 CF_3/CF_2 : 105-120ppm.

Die Reinheit der Substanz ist wesentlich durch die nachfolgenden physikalischen Eigenschaften charakterisiert:



Dichte: 1,661 g/cm³;

Brechungsindex n_{20}^D : 1,3351;

Oberflächenspannung 19,5 mN/m;

kritische Löslichkeitstemperatur in n-Hexan CST: 35°C;

Viskosität: 220 mPas.

Dieses Oligomer eignet sich für sämtliche oben und in den Ansprüchen beschriebene Verwendungen und weist die oben genannten Vorteile, insbesondere im Langzeitbereich auf.

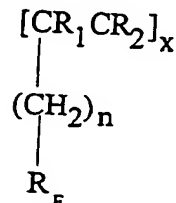
Beispiel 2

72 g Tridekafluoro-4,4-dimethylhepten-1 wird gelöst in 100 ml n-Hexan und mit 1,7g Di-tert butylperoxid bei 190°C im Autoklaven oligomerisiert, wobei ein Reaktionsgemisch aus einer dimeren und trimeren Verbindung resultiert. Das Gemisch wird destillativ getrennt, wobei das Trimere als viskoses farbloses Öl der Zusammensetzung $[\text{CF}_3 \text{ CF}_2 \text{ CF}_2 \text{ C}(\text{CF}_3)_2 \text{ CH}_2 \text{ CH} \text{ CH}_2]_3$ mit einer durchschnittlichen Molmasse von 1085 Dalton erhalten wird. Gemäß ¹⁹F- und ¹H-NMR sowie infrarotdektroskopischen Untersuchungen entspricht die Verbindung der allgemeinen Formel der Erfindung und bestätigt zudem einen hohen Reinheitsgrad. Entsprechend den relevanten in vitro-Tests ist das hochfluorierte Öl für die beanspruchten Verwendungen geeignet.

X

Patentansprüche

1. Verwendung wenigstens eines hochfluorierten oligomeren Alkans der allgemeinen Formel



wobei

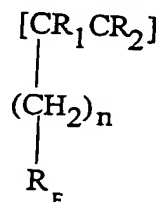
R_F eine lineare oder verzweigte perfluorierte Alkylkette C_2F_5 bis $\text{C}_{12}\text{F}_{23}$ ist,

R_1 und R_2 – unabhängig voneinander – ausgewählt sind aus der Gruppe H , CH_3 , C_2H_5 und C_3H_7 ,

n ausgewählt ist aus den Zahlen 0, 1 und 2 und

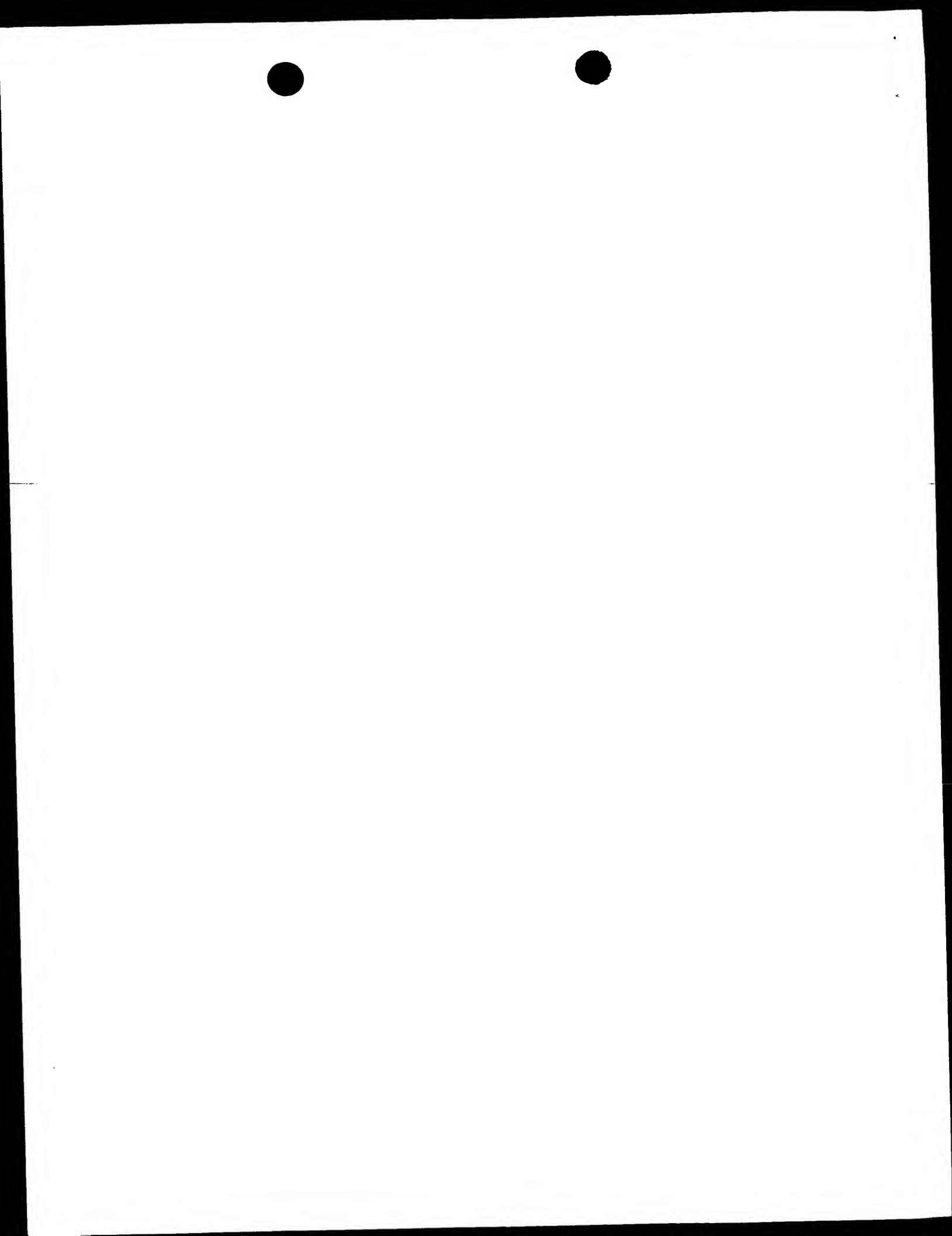
x eine Zahl zwischen 2 und 6 ist,

wobei zur Herstellung des hochfluorierten oligomeren Alkans eine Verbindung der Formel

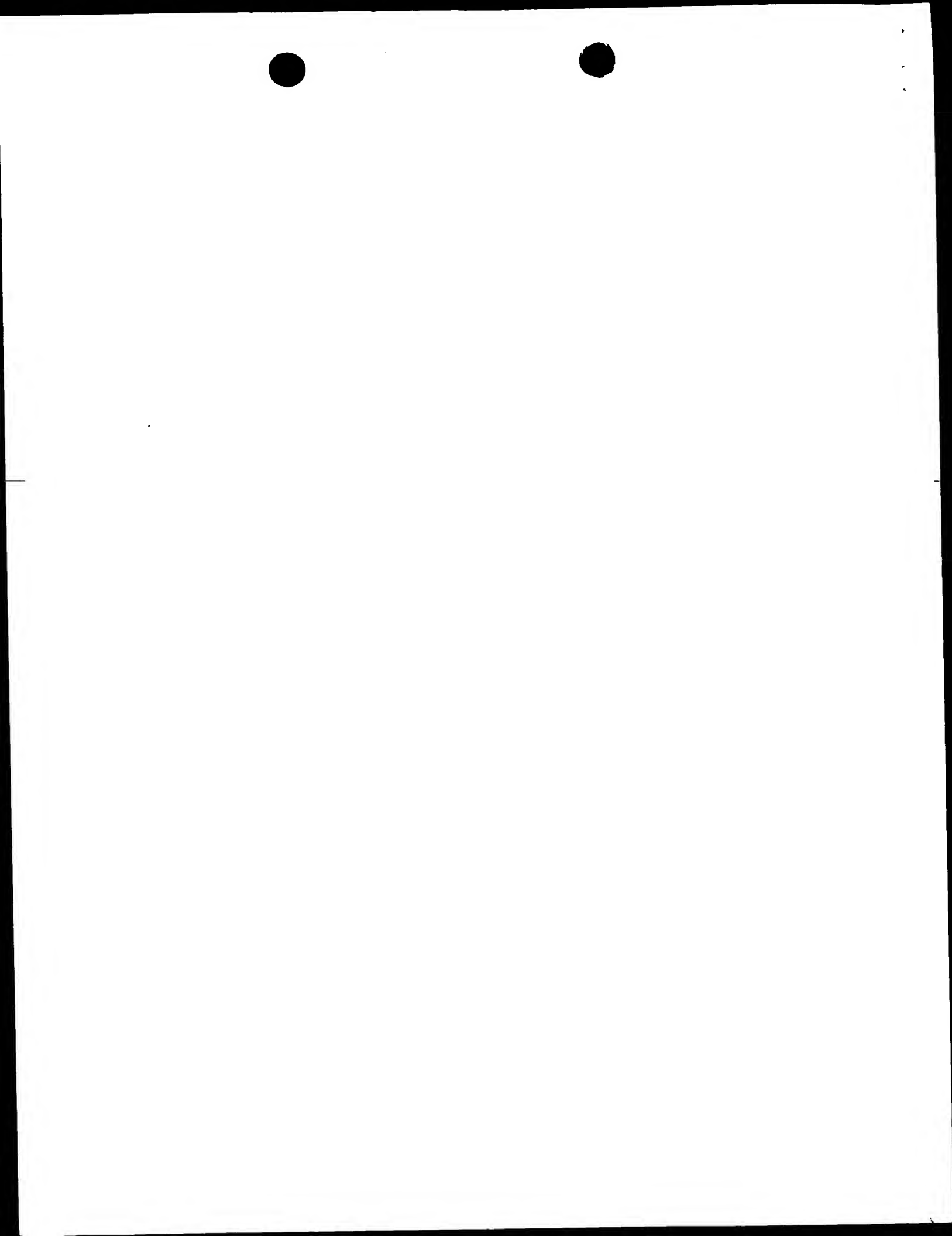


mit den vorstehend angegebenen Bedeutungen mit einem Radikalinitiator zu einem Oligomerisationsgrad von 2 bis 6 umgesetzt wurde und mit einer Molmasse von mindestens 750 als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie oder in pharmakologischen Zubereitungen für die Ophthalmologie.

2. Verwendung nach Anspruch 1 als Glaskörperersatz und/oder zur Netzhauttamponade.
3. Verwendung nach Anspruch 1 als flüssiges Implantat.
4. Verwendung nach Anspruch 1 als Tränenersatzstoff.



5. Verwendung nach Anspruch 1 als Trägersubstanz für einzubringende pharmakologische Wirkstoffe.
6. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Behandlungsmittel mehrere, verschiedene der genannten hochfluorierten oligomeren Alkane enthält.
7. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das oligomere Alkan als ein Bestandteil pharmakologischer Zubereitungen für die Ophthalmologie und damit in Mischungen angewendet wird.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

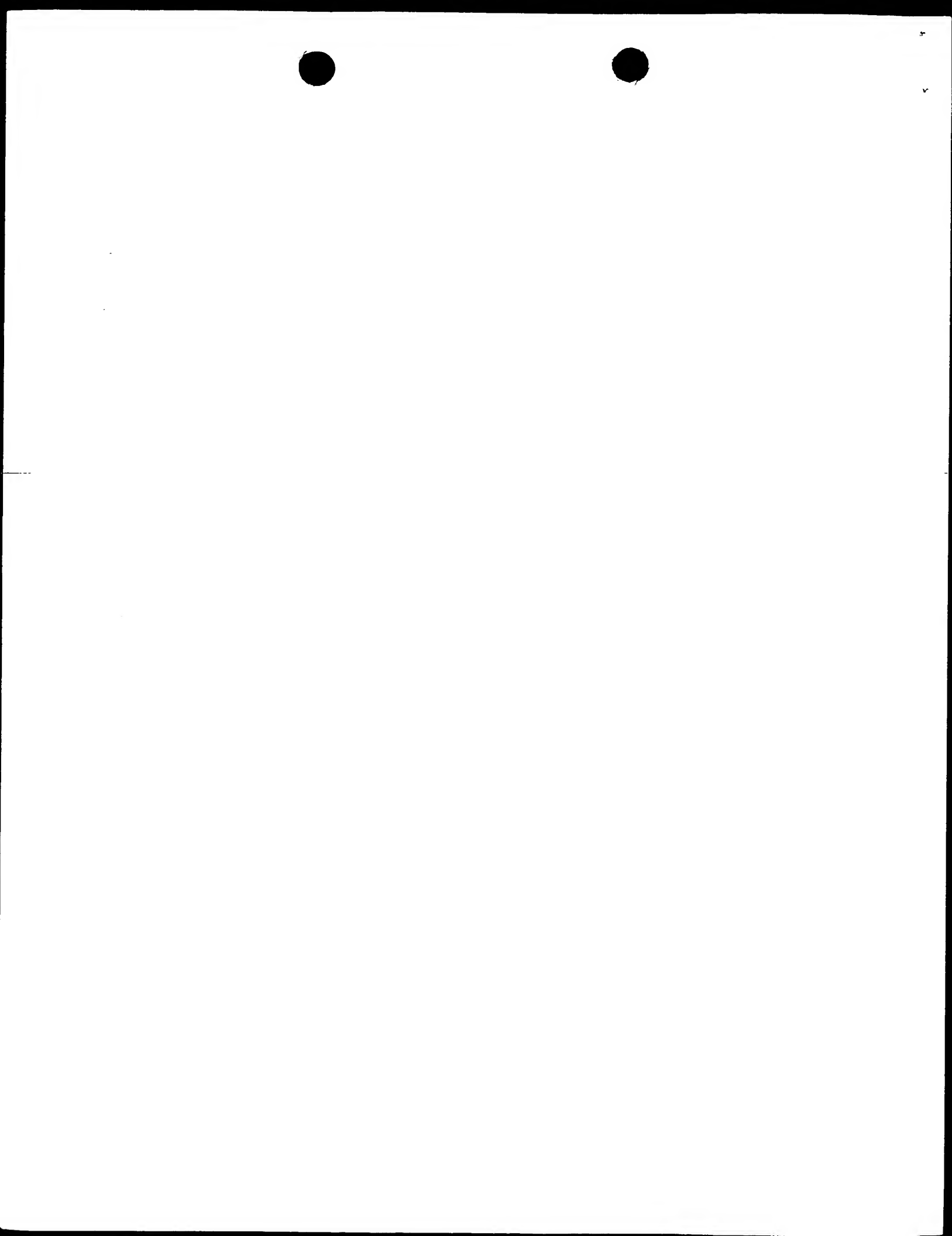
(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference 2738ravo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/03817	International filing date (day/month/year) 27 April 2000 (27.04.00)	Priority date (day/month/year) 12 June 1999 (12.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/025		
Applicant PHARM PUR GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 December 2000 (09.12.00)	Date of completion of this report 24 September 2001 (24.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.



I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-5 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____ 6,7 _____, filed with the letter of _____ 14 August 2001 (14.08.2001)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-7 _____, filed with the letter of _____ 14 August 2001 (14.08.2001)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-7

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-7
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
DE 198 61 012 A	30 September 1999 (30.09.1999)	18 March 1998 (18.03.1998)	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>



I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The amendments submitted with the letter of 14 August 2001 introduce substantive matter that, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendments concerned are as follows:

The general formula was changed so that "x" no longer refers to the entire formula but to just the final part.

Hence, this international preliminary examination report was made taking into account both Claim 1 and pages 6 and 7 of the description as originally submitted and ignoring the amendments.

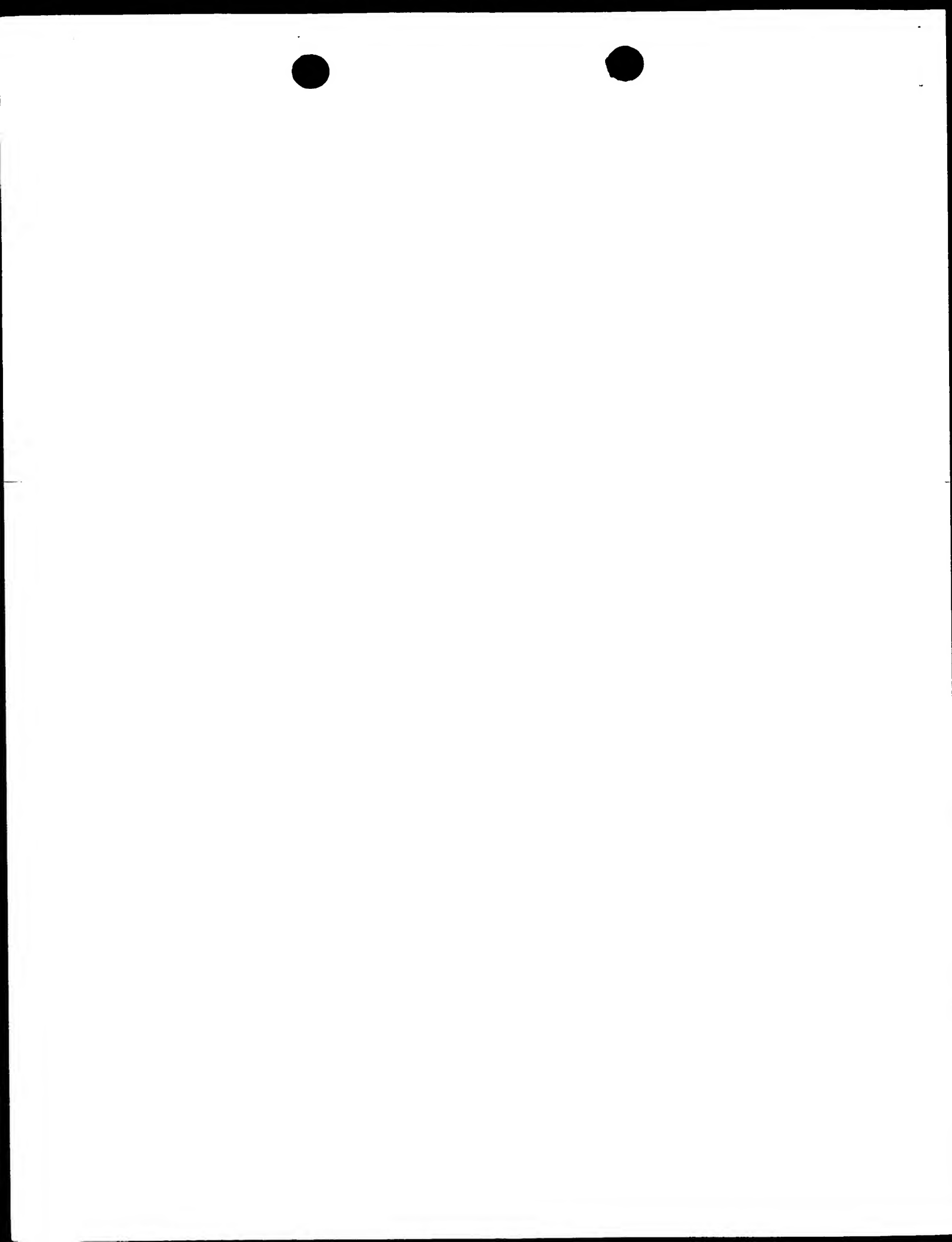
Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

Claims 1-7 relate to a subject matter which, in the opinion of the International Preliminary Examining Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv).

Therefore, no assessment will be made concerning the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1 = SANTORO, E. ET AL., "Mass spectra of some partially fluorinated aliphatic compounds", ORG. MASS SPECTROM. (1973), 7(2), 123-31, 1973, XP002150832;

D2 = EP-A-0 877 010 (PHARMPUR GMBH),
11 November 1998 (1998-11-11);

D3 = DE-A-195 36 504 (MEINERT H PROF DR),
3 April 1997 (1997-04-03);

D4 = EP-A-0 563 446 (PHARMPUR GMBH), 6 October 1993
(1993-10-06).

2. The subject matter of Claims 1-7 does not appear to be novel (PCT Article 33(2)) because none of the documents cited discloses ophthalmologic use of the claimed fluorinated oligomer compounds according to the formula, the examination being directed to oligomeric, partially fluorinated alkane structures with the following parent structure: (fluoroalkane)



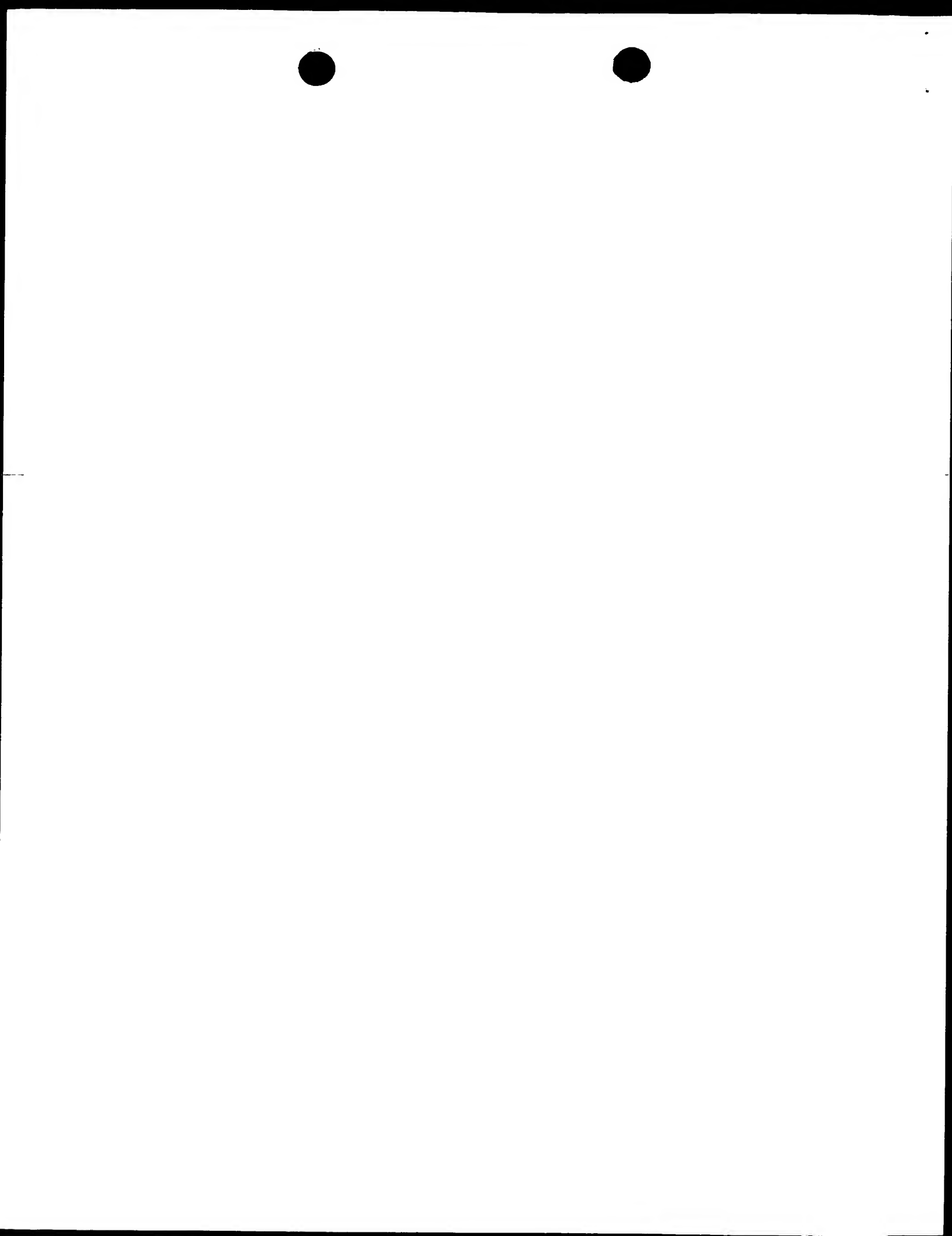
- (alkane) - (fluoroalkane) x - (alkane), x being ≥ 1
(due to the unclear definition of the claimed substances; see also Box VIII).

3. Documents D2-D4, which are considered to be the closest prior art, disclose (cf. the claims) partially fluorinated alkyl components for ophthalmologic use as in the present application - for instance, as components of a liquid implant or as a vitreous body substitute or postoperative retinal tamponade from which alkyl components the subject matter of independent Claim 1 differs in that these compounds are not oligomers but rather have only one fluorinated element linked with one non-fluorinated element. D3 additionally mentions triblock alkanes in which a second fluorinated element is present, namely: $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$.

In that case, the claimed compounds differ solely by an additional unfluorinated element.

The problem addressed by the present invention can thus be seen as finding an alternative to the substances in D2-D4 for long term use in ophthalmology, the substances sought having a relatively low density but also low tissue penetration, while also being sufficiently soluble.

Perfluoro compounds (which are completely fluorinated) are known to lead to side effects in such applications, hence, documents D2-D4 recommended partially fluorinated substances that, although markedly lower in density, nevertheless lead to changes in the retina.



Because it is not clear from the available prior art that lower tissue penetration is associated with the feature "oligomer", said tissue penetration together with high density being responsible for the tissue damaging properties of the known substances, it would not be obvious to a person skilled in the art to use such substances in ophthalmology, hence, the subject matter of Claims 1-7 can be seen as inventive (PCT Article 33(3)).

4. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1-7 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 1 is unclear and does not satisfy the requirements of PCT Article 6 because the subject matter of the claim is unclearly defined. The following functional statements do not make it possible for a person skilled in the art to determine which technical features are necessary to carry out the functions cited:

first, the formula is "open" in both directions and hence has no end member; second, the specification of R_F excludes further bonding (e.g., for C_2F_5 the carbon atom in the end position is already fully occupied by three fluorine atoms).

Furthermore, the substances from the examples are not correctly indicated because, here too, the fluorinated carbon atom in the end position of each component element has no bonding positions free.

However, that objection could be met by proving that the notation used for the formula disclosed is recognized in the technical field.

2. Furthermore, R_F in Claim 1 is unclear because two positions are clearly unoccupied in the alky chain $C_{12}F_{23}$ indicated (cf. C_2F_5).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/76491 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/025, A61P 27/02 (74) Anwälte: CHARRIER, Rolf usw.; Charrier Rapp & Liebau, Postfach 31 02 60, D-86063 Augsburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03817 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 27. April 2000 (27.04.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 26 890.8 12 Juni 1999 (12.06.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PHARM PUR GMBH [DE/DE]; Holzweg 27, D-86156 Augsburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROSS, Udo [DE/DE]; Prignitzstrasse 32, D-12683 Berlin (DE). MENZ, Dirk-Henning [DE/DE]; Wartheweg 12, D-86420 Diedorf (DE). KEMNITZ, Erhard [DE/DE]; Prenzlauer Allee 218, D-10405 Berlin (DE). HOERAUF, Hans [DE/DE]; Gartenweg 15, D-23730 Sterksdorf (DE). KOBUCH, Karin [DE/DE]; Heckenweg 1, D-93080 Penkling (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: UTILIZATION OF A HIGHLY FLUORINATED OLIGOMERIC ALKAN IN OPHTHALMOLOGY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES HOCHFLUORIERTEN OLIGOMEREN ALKANS IN DER OPHTHALMOLOGIE

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of a highly fluorinated oligomeric alkan as therapeutic agent in ophthalmology, said alkan having general formula $[-R_F(CH_2)_nCR_1-CR_2-]_x$, wherein R_F is a linear or branched perfluorinated alkyl chain C_2F_5 to $C_{12}F_{23}$, R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of H, CH_3 , C_2H_5 und C_3H_7 , n is selected from the numbers 0, 1 and 2 and x is a number between 2 and 6, with a molar mass of at least 750. According to the invention, a pharmacological agent is provided that is used in ophthalmology and that causes little or no damage to the retina even when used over a long period.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines hochfluorierten oligomeren Alkans der allgemeinen Formel $[-R_F(CH_2)_nCR_1-CR_2-]_x$, wobei R_F eine lineare oder verzweigte perfluorierte Alkylkette C_2F_5 bis $C_{12}F_{23}$ ist, R_1 und R_2 - unabhängig voneinander - ausgewählt sind aus der Gruppe H, CH_3 , C_2H_5 und C_3H_7 , n ausgewählt ist aus den Zahlen 0, 1 und 2 und x eine Zahl zwischen 2 und 6 ist, mit einer Molmasse von mindestens 750 als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie. Durch die erfindungsgemäße Verwendung wird die Aufgabe gelöst, ein pharmakologisches Mittel zur Anwendung in der Ophthalmologie bereitzustellen, welches auch bei Anwendung über einen längeren Zeitraum keine oder nur geringfügige Schädigungen der Retina verursacht.

WO 00/76491 A1

Verwendung eines hochfluorierten oligomeren Alkans in der Ophthalmologie

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines hochfluorierten oligomeren Alkans in der Ophthalmologie gemäß Anspruch 1.

Die US-A-4,490,351 beschreibt die Verwendung flüssiger Perfluorcarbone für die Behandlung und Diagnostik in der Ophthalmologie. Während derartige Substanzen zur temporären Behandlung von Netzhautablösungen und als Glaskörpertamponade eingesetzt werden, ist ihr Langzeiteinsatz, beispielsweise als Glaskörperersatz, mit verschiedenartigen Schädigungen des Auges verbunden. Bekannt sind Nebenwirkungen, beispielsweise von Perfluorpolyethern und Perfluorcarbonen, die auf mechanische Schädigungen an der Netzhaut und am Sehnerv zurückgeführt werden, wobei dafür die große Dichte (ca. $1,9\text{g/cm}^3$) dieser Verbindungen verantwortlich gemacht wird.

In den Druckschriften EP 0 563 446 A1, DE 195 36 504 A1 und DE 197 19 280 A1 werden dagegen teilfluorierte Flüssigkeiten vorgeschlagen, die nur eine Dichte zwischen $1,1$ und $1,3\text{g/cm}^3$ aufweisen und die als Hilfsmittel in der Ophthalmologie zur Netzhautentfaltung, zur Glaskörpertamponade und als Glaskörperersatz eingesetzt werden können. Auch diese Substanzen führen trotz ihrer deutlich geringeren Dichten zu histologischen Veränderungen im Bereich der Netzhaut und auch zu ansonsten von perfluorierten Carbonen bekannten Nebenwirkungen.

Schließlich beschreiben die DE 44 05 627 A1 und die EP 05 45 174 A1 Fluorkohlenwasserstoffe enthaltende Oligomere der allgemeinen Formeln $(R_F)_x-R_H$ wobei R_F einen hochfluorierten Alkylrest bedeutet, der unmittelbar oder über ein Bindeglied an die Gruppe R_H gebunden ist, die für einen Alkanrest oder Wasserstoff steht und x eine Zahl von 1 bis 4 bedeutet und aus Verbindungen der allgemeinen

Formel $Y-(CF_2)_a-O_b-(CH_2)_c-CH=CH_2$ hergestellt werden wobei Y für ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom steht, a eine Zahl von 2 bis 16 ist und b sowie c - unabhängig voneinander eine Zahl zwischen 0 und 1 sind und d eine Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet, mit einem mittleren Oligomerisationsgrad von 2 bis 4. In den genannten Druckschriften wird die Verwendung der beschriebenen Substanzen als Schmier- oder Gleitmittel und als Skibelag sowie als Sauerstoffträger beschrieben.

Es besteht die Aufgabe, ein pharmakologisches Mittel zur Anwendung in der Ophthalmologie bereitzustellen, welches auch bei Anwendung über einen längeren Zeitraum keine oder nur geringfügige Schädigungen der Retina verursacht.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung einer Substanz gemäß Anspruch 1. Vorteilhafte Verwendungen und Ausgestaltungen sind den Unteransprüchen entnehmbar.

Die der Erfindung zugrundeliegende und einen Teil der Erfindung bildende Erkenntnis besteht darin, daß die schädigende Wirkung von Fluorcarbonen beim Langzeiteinsatz im Auge wesentlich durch ihre Fähigkeit zur Gewebepenetration und durch das Zusammenwirken ihrer geringen Viskositäten und ihrer hohen Dichten hervorgerufen wird. Dies gilt nicht nur bei der Verwendung dieser Stoffe als Glaskörperersatz in der Ophthalmologie, sondern auch bei ihrer Nutzung als flüssige Implantate, als Tränenersatzstoffe und Behandlungsmittel für das Auge unmittelbar oder als Wirkstoffträger.

Diese Erkenntnis führte zur Suche nach Substanzen mit höherer Viskosität bei ausreichend hoher Dichte sowie ausreichender Lösefähigkeit sowie gleichzeitig nur minimaler Gewebepenetration.

Die Gewebepenetrationsfähigkeit läßt sich qualitativ beschreiben durch die kritische Löslichkeitstemperatur in Hexan (Abkürzung: CST). Dieses qualitative Maß für die Lipophilie ist gleichzeitig ein Maß für die Fähigkeit zur Gewebepenetration. Während

die niedermolekularen R_F - R_H -Verbindungen, wie sie aus dem eingangs genannten Stand der Technik auch in der Verwendung für die Ophthalmologie bekannt sind, in der Regel CST-Werte unterhalb von -20°C aufweisen, sind im Gegensatz dazu die hochmolekularen, erfindungsgemäßen Oligomer-Verbindungen erst bei Temperaturen von über $+35^\circ \text{C}$ mit Hexan vollständig mischbar und dokumentieren damit ihre Schwer- bzw. Unlöslichkeit in Lipiden, also ihre geringe Gewebepenetrationsfähigkeit. Überraschenderweise besitzen sie trotzdem ein im Vergleich zu ihrem monomeren Analogon erhöhtes Lösevermögen für bestimmte unpolare Substanzen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind wegen ihrer besonderen Molekülform, trotz sehr ähnlicher chemischer Zusammensetzung mit den bekannten R_F - R_H -Verbindungen, nicht gewebepenetrierend und daher für den Langzeiteinsatz im Auge geeignet, da erkannt wurde, daß die gewebschädigenden Eigenschaften der bekannten Substanzen auf deren hohe Penetration zurückzuführen sind. Vorteilhaft für ophthalmologische Anwendungen ist es, daß das erfindungsgemäß verwendete Behandlungsmittel wegen der Kombination von reduzierter Dichte und erhöhter Viskosität nicht mechanisch schädigend im Auge wirkt und deshalb als Langzeitglaskörperersatz verwendet werden kann. Im Vergleich zum derzeit verwendeten Silikonöl hat die erfindungsgemäße Verwendung der Oligomere den Vorteil, daß sie für eine abgestimmte Sauerstofftherapie für die ischämische Retina und eine gleichzeitig vorzügliche Tamponadewirkung durch die besonderen Oberflächeneigenschaften und ihrer im Vergleich zu Silikonöl und Wasser höheren Dichte auch im unteren Augensegment einsetzbar sind.

Aus dem gleichen Grund ermöglicht die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Oligomere verschiedene weitere ophthalmologische Anwendungen, die bisher ausschließlich Silikonölen vorbehalten waren. Insbesondere betrifft dies die Verwendung als Volumenersatzstoff, z. B. in Form von Implantaten. Darüberhinaus wurden jedoch auch völlig neue ophthalmologische Anwendungen möglich. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Oligomere in einer besonders viskosen Ausführung können getrübe, natürliche Linsen ersetzt werden. Dabei erfolgt die

Extraktion der natürlichen Linse unter Erhalt des sie umgebenden Kapselsacks, die von einer Injektion des Hochviskosenoligomers in diesen Kapselsack gefolgt wird. Die fluiden Linsenmaterialien ermöglichen den Erhalt der Akkomodation. Vorteilhafterweise können dafür Oligomere mit starkem Verzweigungsgrad verwendet werden, oder es wird die an sich schon hohe Viskosität der Oligomere noch weiter gesteigert, indem durch Zusatz von bestimmten Mischungen von Wasser und oberflächenaktiven Substanzen nach bekannten Verfahren Gele erzeugt werden.

Zusätzlich wird dadurch eine Aufnahme wasserlöslicher Stoffe in die Flüssigimplantate ermöglicht, was deren therapeutische Anwendbarkeit wesentlich erweitert. So sind mit diesen Gelen Anwendungen möglich geworden, bei denen es auf extrem hohe Viskosität (fluide Linsen) und geringstmögliche mechanische Belastung angrenzenden Gewebes bei gleichzeitiger Aufnahmefähigkeit für Ionen (Glaskörperersatz) ankommt. Ein ganz wesentlicher Vorteil im Vergleich zu üblichen Fluorcarbongelen besteht darin, daß selbst bei Zerstörung der Gele die zurückbleibenden Medien die Implantatwirkungen teilweise aufrecht erhalten können, weil sie selbst schon eine ausreichende Viskosität besitzen.

Die Verwendung als Wirkstoffträger basiert auf der Möglichkeit zur Auflösung von pharmakologischen Wirkstoffen in den Oligomeren, wobei besonders die ungewöhnliche Kombination von Lösefähigkeit einerseits und unterdrückter Gewebepenetration andererseits von Bedeutung ist. Deshalb ist die Verwendung als Wirkstoffträger sowohl in Form von Volumenersatzstoffen als auch ohne diese Anwendungsfunktion von besonderem Interesse.

Die vorteilhaften physikalischen Eigenschaften wie Sauerstofflöslichkeit sowie filmbildende, jedoch nicht gewebepenetrierende Wirkung erlauben weitere Anwendungen der hochfluorierten Oligomere, zum Beispiel als Tränenersatzmittel.

Ein wesentlicher Vorteil der beschriebenen Substanzen im Hinblick auf die erfindungsgemäße Verwendung besteht darin, daß diese die bekannten Eigenschaften

von Fluorcarbonen und Silikonöl miteinander vereinen, insbesondere die hohe Viskosität von Silikonöl und die hohe Dichte und Sauerstofflöslichkeit von Fluorcarbonen, und zwar ohne die von anderen bekannten Stoffen, beispielsweise Fluorsiloxanen, bekannten Toxizitäten oder die komplizierten Verhältnisse, die bei Mischungen von Silikonöl und teilfluorierten Alkanen vorliegen und ihre Verwendung als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie einschränken oder ausschließen.

Zusätzlich bieten die Oligomere bei ihrer ophthalmologischen Nutzung den Vorteil, daß ihre Entfernung im Gegensatz zu den Silikonölen durch problemloses Auswaschen gelingt, da mit den in der ophthalmologischen Praxis für Kurzzeitanwendung bewährten Perfluorcarbonen, zum Beispiel Perfluordecalin oder Perfluoroctan, aber auch mit den teilfluorierten Alkanen wie zum Beispiel $C_6F_{13}C_2H_5$ oder $C_4F_9C_4H_9$ vorzügliche bioverträgliche Lösemittel zur Verfügung stehen. Andererseits kann bei Bedarf auch ein Austausch gegen Silikonöl oder umgekehrt erfolgen, ohne daß die Verbindungen sich dabei vermischen.

Die beschriebenen oligomeren Verbindungen haben eine viskose bis hochviskose oder sogar pastöse Konsistenz und eine Dichte zwischen 1,2 und 1,7 g/cm³. Sie sind optisch transparent mit einem Brechungsindex zwischen 1,30 und 1,45. Die Verbindungen sind im wesentlichen unpolar. Jedoch ergibt sich als Besonderheit, verglichen mit den beiden Molekülbestandteilen Alkan und Perfluoralkan, im isolierten Zustand eine schwache charakteristische Molekulpolarität durch die verbindungstypische CF_2-CH_2 -Gruppierung. Die stoffbedingten physikalischen Eigenschaften wie Molmasse, Dichte, Brechungsindex, Viskosität, optische Transparenz und das Löslichkeitsverhalten lassen sich, dem Anwendungszweck folgend, variieren. Dies geschieht durch die Wahl der R_F - und R_H -Gruppierungen, ihres Verzweigungsgrads und des Oligomerisierungsgrads. Die physiko-chemischen Eigenschaften lassen sich aber auch durch Zusatz von perfluorierten oder teilfluorierten Alkanen einstellen. Die hochfluorierten Oligomere sind chemisch und thermisch außergewöhnlich stabil und enzymatisch nicht abbaubar. Sie sind toxikologisch und dermatologisch unbedenklich.

Die Herstellung und Reinigung der beschriebenen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise. Beispielsweise werden diese wie in der DE 41 39 765 beschrieben hergestellt oder durch Reaktion eines verzweigten, perfluorierten Olefins mit Kalium- oder Cäsiumfluorid in einem aprotischen Lösungsmittel mit einem Alkenylhalogenid und Oligomerisierung mit einem Radikalinitiator in einem unpolaren Lösungsmittel erhalten. Die Reinigung erfolgt beispielsweise durch extraktive und säulenchromatographische Verfahren.

Einige Ausführungsbeispiele für ein hochfluoriertes Oligomer werden im folgenden näher beschrieben.

Beispiel 1

Das hochfluorierte Oligomer $(C_6F_{13}CH_2CH_2)_3$ wird, in Fluorcarbonen gelöst, über eine Al_2O_3 -Chromatographiesäule gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden im Vakuum letzte Spuren flüchtiger Verunreinigungen entfernt. Das hochfluorierte Trimer ist nach Untersuchungen durch Kernspinresonanz, Infrarot- und Massenspektroskopie eine einheitliche und hochreine Substanz mit einem Molekulargewicht von 1055. Die Beladung mit einem Wirkstoff erfolgt schonend über ein nicht mit dem Trimer mischbares Lösungsmittel nach Verteilung bis zur Sättigungskonzentration. β -Carotin als Wirkstoff färbt dabei das Oligomer schwach an. Bei $121^\circ C$ wird im Autoklaven sterilisiert, ohne daß die physikalischen oder chemischen Eigenschaften der Substanz sich ändern. Die kernmagnetischen Daten dieser Substanz lauten wie folgt:

1H -NMR: CH_3 : 0,95ppm; $-CH-CF_2-$: 2,02ppm; CH_2- : 1,64ppm

^{19}F -NMR: CF_3- : 82,8ppm; $-CH-CF_2-$: 116,2ppm; $4CF_2-$: -123,2ppm, -124,3ppm, -124,8ppm, -127,7ppm

^{13}C -NMR: CH_3-/CH_2- : 25-35ppm
 CF_3-/CF_2- : 105-120ppm.

Die Reinheit der Substanz ist wesentlich durch die nachfolgenden physikalischen Eigenschaften charakterisiert:

Dichte: 1,661 g/cm³;

Brechungsindex n_{20}^D : 1,3351;

Oberflächenspannung 19,5 mN/m;

kritische Löslichkeitstemperatur in n-Hexan CST: 35°C;

Viskosität: 220 mPas.

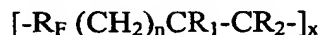
Dieses Oligomer eignet sich für sämtliche oben und in den Ansprüchen beschriebene Verwendungen und weist die oben genannten Vorteile, insbesondere im Langzeitbereich auf.

Beispiel 2

72 g Tridekafluoro-4,4-dimethylhepten-1 wird gelöst in 100 ml n-Hexan und mit 1,7g Di-tert butylperoxid bei 190°C im Autoklaven oligomerisiert, wobei ein Reaktionsgemisch aus einer dimeren und trimeren Verbindung resultiert. Das Gemisch wird destillativ getrennt, wobei das Trimere als viskoses farbloses Öl der Zusammensetzung $[\text{CF}_3 \text{ CF}_2 \text{ CF}_2 \text{ C}(\text{CF}_3)_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2]_3$ mit einer durchschnittlichen Molmasse von 1085 Dalton erhalten wird. Gemäß ¹⁹F- und ¹H-NMR sowie infrarotdektroskopischen Untersuchungen entspricht die Verbindung der allgemeinen Formel der Erfindung und bestätigt zudem einen hohen Reinheitsgrad. Entsprechend den relevanten in vitro-Tests ist das hochfluorierte Öl für die beanspruchten Verwendungen geeignet.

Patentansprüche

1. Verwendung wenigstens eines hochfluorierten oligomeren Alkans der allgemeinen Formel



wobei

R_F eine lineare oder verzweigte perfluorierte Alkylkette C_2F_5 bis $C_{12}F_{23}$ ist,

R_1 und R_2 - unabhängig voneinander - ausgewählt sind aus der Gruppe H, CH_3 , C_2H_5 und C_3H_7 ,

n ausgewählt ist aus den Zahlen 0, 1 und 2 und

x eine Zahl zwischen 2 und 6 ist,

mit einer Molmasse von mindestens 750 als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie oder in pharmakologischen Zubereitungen für die Ophthalmologie.

2. Verwendung nach Anspruch 1 als Glaskörperersatz und/oder zur Netzhauttamponade.
3. Verwendung nach Anspruch 1 als flüssiges Implantat.
4. Verwendung nach Anspruch 1 als Tränenersatzstoff.
5. Verwendung nach Anspruch 1 als Trägersubstanz für einzubringende pharmakologische Wirkstoffe.
6. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Behandlungsmittel mehrere, verschiedene der genannten hochfluorierten oligomeren Alkane enthält.

7. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das oligomere Alkan als ein Bestandteil pharmakologischer Zubereitungen für die Ophthalmologie und damit in Mischungen angewendet wird.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/03817

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 877 010 A (PHARMPUR GMBH) 11 November 1998 (1998-11-11) cited in the application page 4, line 10 -page 5, line 12; claims	1-7
Y	DE 195 36 504 A (MEINERT H PROF DR) 3 April 1997 (1997-04-03) cited in the application claims; examples	1-7
Y	EP 0 563 446 A (PHARMPUR GMBH) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application claims; examples	1-7
P,Y	DE 198 61 012 A (PHARM.PUR GMBH) 30 September 1999 (1999-09-30) column 1, line 10; claims	1-7
P,Y	HOERAUF H ET AL: "044—a solvent for silicone oil adhesions on intraocular lenses!. 044—ein Lösungsmittel für Silikonoladhasionen auf Intraokularlinsen." KLINISCHE MONATSBLETTER FÜR AUGENHEILKUNDE, (1999 FEB) 214 (2) 71-6. , XP000956155 the whole document	1-7
A	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25 December 1984 (1984-12-25) the whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03817

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0877010	A	11-11-1998	DE 19719280 C AT 195929 T CA 2237048 A DE 59800251 D	24-09-1998 15-09-2000 07-11-1998 05-10-2000
DE 19536504	A	03-04-1997	AT 188958 T CA 2232880 A DE 59604257 D WO 9712852 A EP 0859751 A EP 0965329 A EP 0965334 A ES 2144259 T	15-02-2000 10-04-1997 24-02-2000 10-04-1997 26-08-1998 22-12-1999 22-12-1999 01-06-2000
EP 0563446	A	06-10-1993	DE 4211958 A AT 152909 T DE 59208498 D ES 2103871 T US 5441733 A	21-10-1993 15-05-1997 19-06-1997 01-10-1997 15-08-1995
DE 19861012	A	30-09-1999	EP 0965338 A	22-12-1999
US 4490351	A	25-12-1984	CA 1232205 A DE 3364322 D EP 0089232 A IN 158911 A WO 8303201 A	02-02-1988 07-08-1986 21-09-1983 14-02-1987 29-09-1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 00/03817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/025 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KOBUCH, K. A. (1) ET AL: "A new hydrofluorocarbon with increased viscosity and reduced density for long-term tamponade of the lower retina." IOVS, (MARCH 15, 2000) VOL. 41, NO. 4, PP. S662. MEETING INFO.: ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION IN VISION AND OPHTHALMOLOGY. FORT LAUDERLADE, FLORIDA, USA APRIL 30-MAY 05, 2000 ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY., XP000956167 the whole document	1-7
Y	SANTORO, E. ET AL: "Mass spectra of some partially fluorinated aliphatic compounds" ORG. MASS SPECTROM. (1973), 7(2), 123-31, 1973, XP002150832 Compound VI, VIII.	1-7
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2000

Date of mailing of the international search report

07/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03817

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/025 A61P27/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	KOBUCH, K. A. (1) ET AL: "A new hydrofluorocarbon with increased viscosity and reduced density for long-term tamponade of the lower retina." IOVS, (MARCH 15, 2000) VOL. 41, NO. 4, PP. S662. MEETING INFO.: ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION IN VISION AND OPHTHALMOLOGY. FORT LAUDERLADE, FLORIDA, USA APRIL 30-MAY 05, 2000 ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY., XP000956167 das ganze Dokument	1-7
Y	SANTORO, E. ET AL: "Mass spectra of some partially fluorinated aliphatic compounds" ORG. MASS SPECTROM. (1973), 7(2), 123-31, 1973, XP002150832 Verbindungen VI, VIII	1-7

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Oktober 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

07/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Veronese, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 877 010 A (PHARMPUR GMBH) 11. November 1998 (1998-11-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 10 -Seite 5, Zeile 12; Ansprüche	1-7
Y	DE 195 36 504 A (MEINERT H PROF DR) 3. April 1997 (1997-04-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-7
Y	EP 0 563 446 A (PHARMPUR GMBH) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-7
P,Y	DE 198 61 012 A (PHARM PUR GMBH) 30. September 1999 (1999-09-30) Spalte 1, Zeile 10; Ansprüche	1-7
P,Y	HOERAUF H ET AL: "044—a solvent for silicone oil adhesions on intraocular lenses!. 044—ein Lösungsmittel für Silikonoladhasionen auf Intraokularlinsen." KLINISCHE MONATSBLETTER FÜR AUGENHEILKUNDE, (1999 FEB) 214 (2) 71-6. , XP000956155 das ganze Dokument	1-7
A	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25. Dezember 1984 (1984-12-25) das ganze Dokument	1-7

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03817

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0877010 A	11-11-1998	DE 19719280 C AT 195929 T CA 2237048 A DE 59800251 D	24-09-1998 15-09-2000 07-11-1998 05-10-2000
DE 19536504 A	03-04-1997	AT 188958 T CA 2232880 A DE 59604257 D WO 9712852 A EP 0859751 A EP 0965329 A EP 0965334 A ES 2144259 T	15-02-2000 10-04-1997 24-02-2000 10-04-1997 26-08-1998 22-12-1999 22-12-1999 01-06-2000
EP 0563446 A	06-10-1993	DE 4211958 A AT 152909 T DE 59208498 D ES 2103871 T US 5441733 A	21-10-1993 15-05-1997 19-06-1997 01-10-1997 15-08-1995
DE 19861012 A	30-09-1999	EP 0965338 A	22-12-1999
US 4490351 A	25-12-1984	CA 1232205 A DE 3364322 D EP 0089232 A IN 158911 A WO 8303201 A	02-02-1988 07-08-1986 21-09-1983 14-02-1987 29-09-1983

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2738ravo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 03817	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/2000</td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/06/1999</td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/06/1999
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/06/1999		
Anmelder PHARM PUR GMBH			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/025 A61P27/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	KOBUCH, K. A. (1) ET AL: "A new hydrofluorocarbon with increased viscosity and reduced density for long-term tamponade of the lower retina." IOVS, (MARCH 15, 2000) VOL. 41, NO. 4, PP. S662. MEETING INFO.: ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION IN VISION AND OPHTHALMOLOGY. FORT LAUDERLADE, FLORIDA, USA APRIL 30-MAY 05, 2000 ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY., XP000956167 das ganze Dokument	1-7
Y	SANTORO, E. ET AL: "Mass spectra of some partially fluorinated aliphatic compounds" ORG. MASS SPECTROM. (1973), 7(2), 123-31 , 1973, XP002150832 Verbindungen VI, VIII --- -/-	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Oktober 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

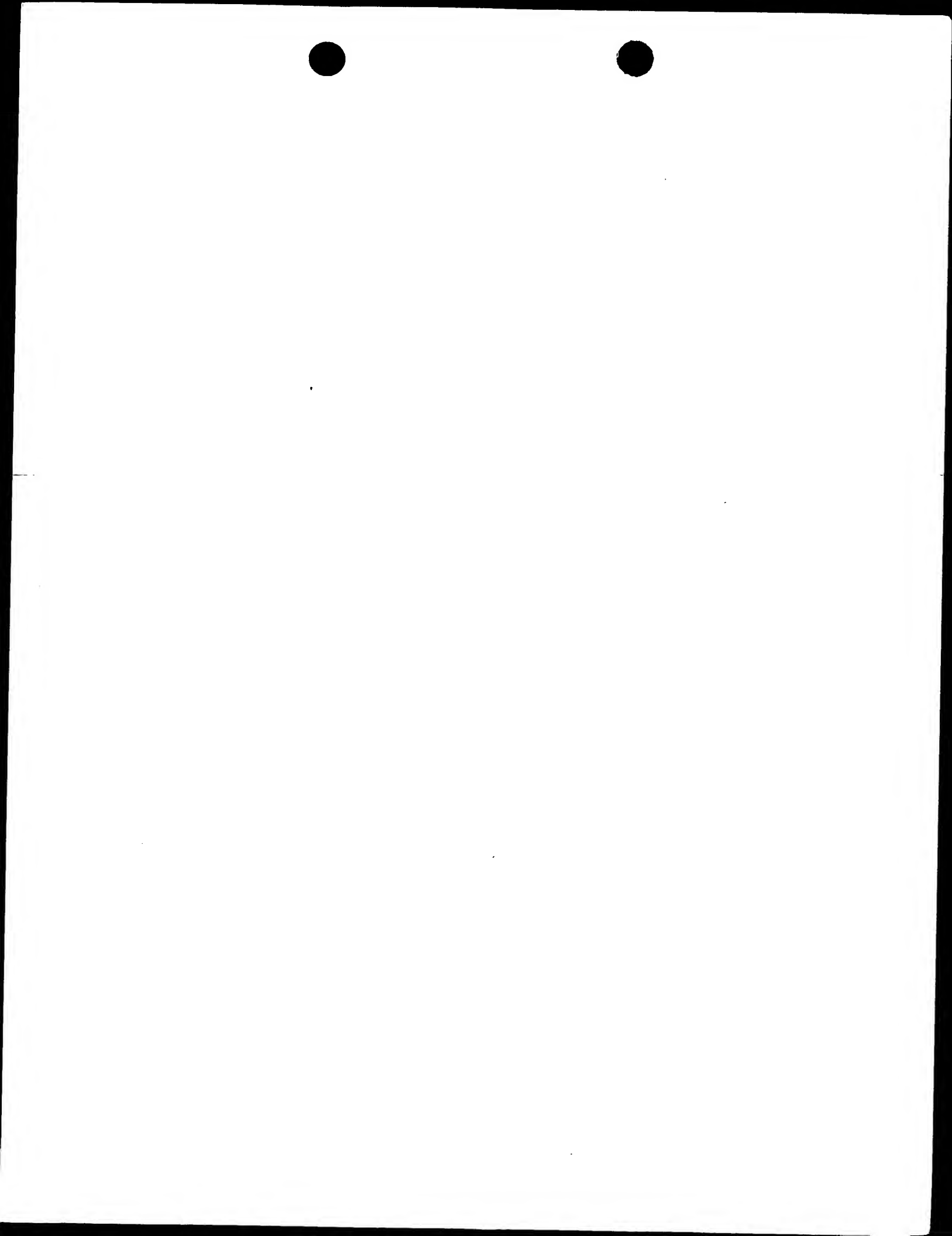
Bevollmächtigter Bediensteter

Veronese, A



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 877 010 A (PHARMPUR GMBH) 11. November 1998 (1998-11-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 10 -Seite 5, Zeile 12; Ansprüche ----	1-7
Y	DE 195 36 504 A (MEINERT H PROF DR) 3. April 1997 (1997-04-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ----	1-7
Y	EP 0 563 446 A (PHARMPUR GMBH) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ----	1-7
P,Y	DE 198 61 012 A (PHARM PUR GMBH) 30. September 1999 (1999-09-30) Spalte 1, Zeile 10; Ansprüche ----	1-7
P,Y	HOERAUF H ET AL: "'044--a solvent for silicone oil adhesions on intraocular lenses!. 044--ein Lösungsmittel für Silikonoladhasionen auf Intraokularlinsen." KLINISCHE MONATSBLÄTTER FÜR AUGENHEILKUNDE, (1999 FEB) 214 (2) 71-6. , XP000956155 das ganze Dokument ----	1-7
A	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25. Dezember 1984 (1984-12-25) das ganze Dokument -----	1-7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03817

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0877010	A	11-11-1998	DE 19719280 C AT 195929 T CA 2237048 A DE 59800251 D	24-09-1998 15-09-2000 07-11-1998 05-10-2000
DE 19536504	A	03-04-1997	AT 188958 T CA 2232880 A DE 59604257 D WO 9712852 A EP 0859751 A EP 0965329 A EP 0965334 A ES 2144259 T	15-02-2000 10-04-1997 24-02-2000 10-04-1997 26-08-1998 22-12-1999 22-12-1999 01-06-2000
EP 0563446	A	06-10-1993	DE 4211958 A AT 152909 T DE 59208498 D ES 2103871 T US 5441733 A	21-10-1993 15-05-1997 19-06-1997 01-10-1997 15-08-1995
DE 19861012	A	30-09-1999	EP 0965338 A	22-12-1999
US 4490351	A	25-12-1984	CA 1232205 A DE 3364322 D EP 0089232 A IN 158911 A WO 8303201 A	02-02-1988 07-08-1986 21-09-1983 14-02-1987 29-09-1983

